

Clinical trial

รศ. นพ. ชำแก้ว หวานวารี และ
ผศ.พญ.พัชร์วิมล ประเสริฐ



"[T]he totality of evidence suggests that GSK was aware of the possible cardiac risks associated with Avandia **years before such evidence became public.**

Several years prior to Nissen's study, it can be argued that **GSK was on notice that Avandia may have problems.**

Based on this knowledge, GSK had a duty to sufficiently warn patients and the FDA of its concerns in a timely manner.

JAMA, March 24/31, 2010—Vol 303, No. 12

Instead, GSK executives ...

intimidated independent physicians,

focused on strategies to minimize findings that Avandia may increase cardiovascular risk, and

sought ways to downplay findings that the rival drug Actos (pioglitazone) might reduce cardiovascular risk."

JAMA, March 24/31, 2010—Vol 303, No. 12

Several important questions include

1. why would a **peer reviewer** for a medical journal violate ethical standards and **provide a confidential manuscript to a for-profit company;**

Etc.

JAMA, March 24/31, 2010—Vol 303, No. 12

Intervention (Experimental) Study

- **Laboratory study**
- **Animal study**
- **Clinical trials**

– **Phrase 1 / Phrase 2 / Phrase 3 / Phrase 4**

ความหมายของ clinical trial

- การศึกษาเปรียบเทียบประสิทธิผลของ intervention ในการป้องกันหรือรักษา ซึ่งอาจเป็นยา วัคซีน หรือวิธีการรักษาหรือป้องกันอื่นๆ

Designs of experimental studies

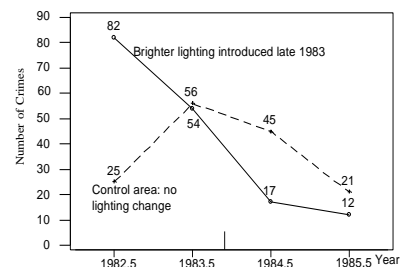
- Uncontrolled trial
- Randomized controlled trial (RCT)
- Crossover trial

ข้อด้อยของ uncontrolled trial

- Volunteerism
- Hawthorne effect
- Predictable improvement
- Fluctuating disease severity
- Regression towards the means



Birmingham Markets: Number of Crimes Reported



New lighting introduced late 1983 as marked on the time axis.

Clinical Trials

- **The best method available for determining the benefit and potential harm of treatment regimens.**



Randomized controlled trial

- Randomization มีวัตถุประสงค์เพื่อมุ่งหวังให้ปัจจัยตัวแปรที่จะมีผลต่อ outcome กระจายเท่าเทียมกันในกลุ่มทดลองและกลุ่มควบคุม



Question & Hypothesis

ตัวอย่างคำถามการศึกษา (คำถามวิจัย)

Therapeutic

- การรักษาผู้ป่วยวัณโรคด้วยวิธี DOTS ให้ผลให้การรักษาแตกต่างจากวิธีการให้กินยาแบบเดิมหรือไม่

Prevention

- การทำ caesarian section ช่วยลดอัตราการติดเชื้อ เอช ไอ วี ในเด็กแรกคลอดได้หรือไม่ เมื่อเปรียบเทียบกับ การคลอดปกติ

ตัวอย่างคำถาม

“ ยา V1 ให้ผลในการรักษาผู้ป่วยเอดส์แตกต่างจากยาต้านไวรัส 3 ชนิด (AZT+ddI+SQV) หรือไม่ ”

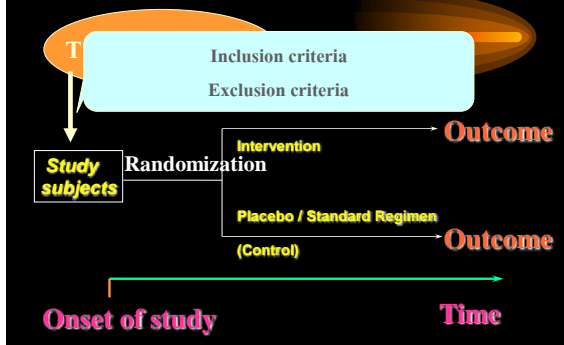
สมมติฐาน

Ho : V1 ให้ผลในการรักษาผู้ป่วยเอดส์ไม่แตกต่างจาก AZT + ddI + SQV

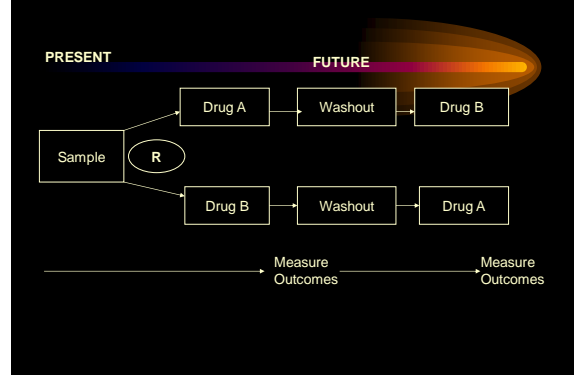
Ha : V1 ให้ผลในการรักษาผู้ป่วยเอดส์แตกต่างจาก AZT + ddI + SQV

| Test results | Truth | |
|------------------|------------------|---------------|
| | Rx do not differ | Rx differ |
| Rx do not differ | Correct | Type II error |
| Rx differ | Type I error | Correct |

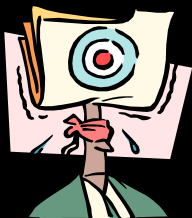
Study Design



Cross-over Design



Blinding



- Single-blind
- Double-blind
- Triple-blind





การติดตามผลการทดลอง



- Complete follow-up
- Co-intervention
- Contamination
- Compliance
- Effectiveness
- Side effects

การวิเคราะห์ผล



- Intention to treat analysis
- Statistical significance
- Clinical significance
- Cost effectiveness
- Cost benefit

Measures of effectiveness

- $ARR = EER - CER$ (for good outcome) = ABI
- $ARR = CER - EER$ (for bad outcome) = ABI
- $RRR = (EER - CER)/CER$ (for good outcome) = RBI
- $RRR = (CER - EER)/CER$ (for bad outcome) = RBI
- NNT (number needed to treat) = $1 / ARR$

Analysis of the Results

- **Comparison of proportion**
 - ใช้สถิติ X^2 test, p value
 - RR, 95% CI
- **Comparison of means**
 - ใช้สถิติ t-test, p-value
 - difference between two means, 95% CI
- **Survival analysis**
 - Survival curve

A Simple Example: ARR, RR, RRR, OR, NNT

| | Died | Survived | | Absolute Risk |
|---------|------|----------|-----|---------------|
| Tx A | 5 | 95 | 100 | 5% |
| Control | 10 | 90 | 100 | 10% |
| | 15 | 185 | 200 | |

$$ARR = 10\% - 5\% = 5\% \quad NNT = 1/ARR = 1/0.05 = 20$$

$$RR \text{ Treatment/Control} = 0.05/0.10 = 0.50$$

$$RRR = 1 - RR = 0.50 \quad OR = 5 \times 90 / 10 \times 95 = 0.47$$

NNT



- Number needed to treat
- $1 / (\text{E.E.R.} - \text{C.E.R.})$
- จำนวนผู้ป่วยที่ต้องรักษาด้วยวิธีใหม่ ถ้าต้องการได้ให้ผลดีเพิ่มขึ้นอีก 1 คน

EER : experimental event rate; CER : controlled event rate

NNT Example

| Intervention | Outcome | NNT |
|--|---|-----|
| CABG in left main disease | Prevent 1 death in 2 years | 6 |
| Coronary endarterectomy in high-grade symptomatic stenosis | Prevent 1 stroke or death in 2 years | 9 |
| NNTs for hypertension treatment: | | |
| Simple antihypertensives for severe hypertension | Prevent 1 stroke, MI or death in 1 year | 15 |
| Simple antihypertensives for mild hypertension | Prevent 1 stroke, MI or death in 1 year | 700 |
| Treating hypertension in the over-60s | Prevent 1 coronary event | 18 |
| NNTs for angina treatment: | | |
| Aspirin in severely unstable angina | Prevent MI or death in 1 year | 25 |
| Aspirin in healthy US physician | Prevent MI or death in 1 year | 500 |

Prophylactic Oseltamivir: Index Case Flu+*

| | Household Contacts | | | Risk |
|-------------|--------------------|--------|-----|----------------|
| | Flu | No Flu | | |
| Oseltamivir | 3 | 206 | 209 | 3/209 = 1.4% |
| Placebo | 26 | 180 | 206 | 26/206 = 12.6% |
| | 29 | 386 | 415 | |

Relative Risk (RR): $1.4\% / 12.6\% = 0.11$
 Relative Risk Reduction (RRR): $1 - \text{RR} = 0.89$
 Absolute Risk Reduction (ARR): $12.6\% - 1.4\% = 11.2\%$
 Number Needed to Treat (NNT): $1 / \text{ARR} = 9$

*Welliver R et al. Effectiveness of Oseltamivir in Preventing Influenza in Household Contacts: A Randomized Controlled Trial. JAMA 2001; 285:748-754.

Number Needed To Harm (NNH)

| | Nausea | | Risk |
|-------------|-----------|-----|----------------------|
| | No Nausea | | |
| Oseltamivir | 27 | 467 | 494 27/467 = 5.5% |
| Placebo | 12 | 449 | 461 12/449 = 2.6% |

Relative Risk (RR): $5.5\% / 2.6\% = 2.1$
 Absolute Risk Increase (ARI): $5.5\% - 2.6\% = 2.9\%$
 Number Needed to Harm (NNH): $1 / \text{ARI} = 35$

NNH is really number needed to treat to cause one undesired effect.

การวิเคราะห์รายงาน clinical trial



- Validity (ความถูกต้องของวิธีการศึกษา)
- Results (ผลการศึกษา)
- Applicability (การสามารถนำไปใช้)

Validity (ความถูกต้อง)

- คำถามวิจัยชัดเจนหรือไม่ในเรื่องต่อไปนี้
 1. ประชากรเป้าหมาย (population)
 2. สิ่งที่ทำให้เกิดการทดลอง (intervention)
 3. ผลที่วัดในการทดลอง (outcomes)
- รูปแบบการศึกษาเหมาะสมหรือไม่

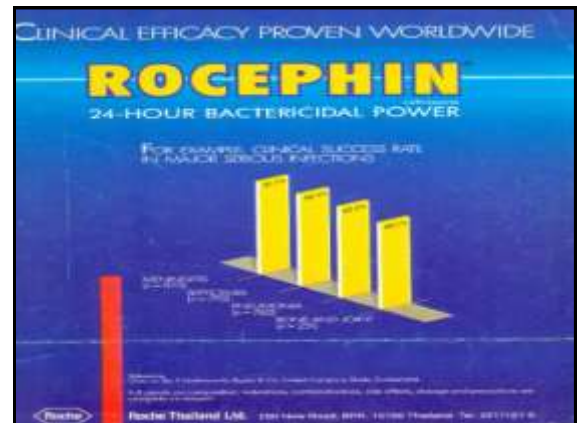
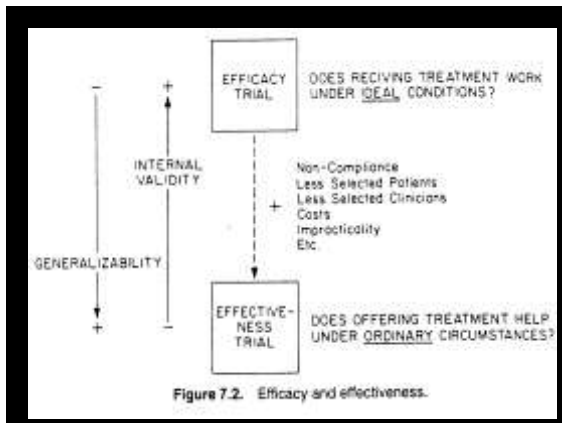
RCT, systematic review, meta-analysis

Result (ผลการทดลอง)

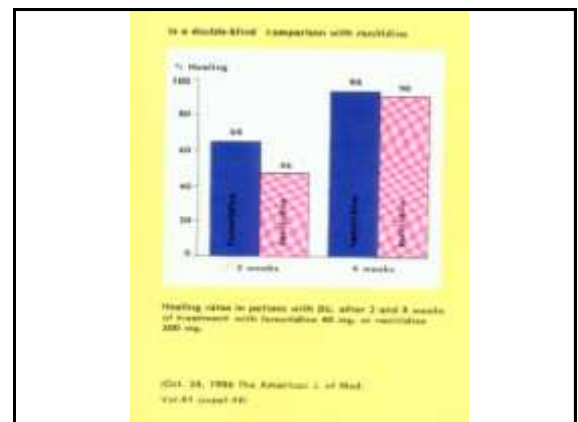
- Effect size ขนาดของผลที่วัดได้จากการทดลอง
พิจารณาว่ามี clinical significance หรือไม่
- Precision ความแม่นยำของผล
พิจารณา confidence interval ว่ากว้างหรือแคบ

Applicability (การนำไปใช้)

- สามารถนำไปใช้กับผู้ป่วยเราได้หรือไม่
ผู้ป่วยเรแตกต่างจากผู้ป่วยในการทดลองหรือไม่
- มีการวัด outcomes อื่นๆ หรือไม่
ผลระยะยาว ผลข้างเคียงมีหรือไม่
- ความคุ้มค่า (cost-effectiveness, cost-benefit, cost-utility)

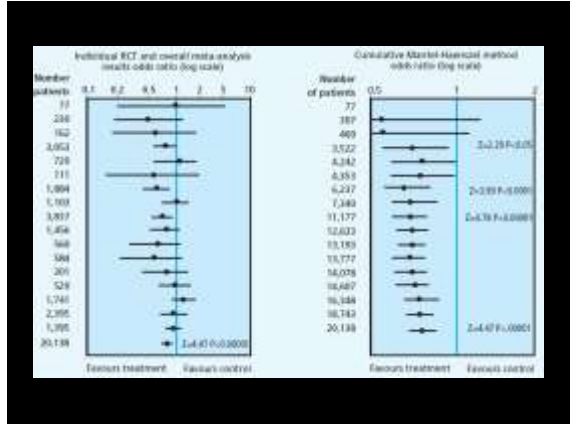


| | Epoclin® (Cefuroxime) | Cefoxitin |
|---------------------------|--------------------------|-------------------------|
| No. of patients | 35 | 36 |
| Empysemic abscesses | 14 (40%) | 14 (39%) |
| Peritonsillar abscesses | 21 (60%) | 22 (61%) |
| Pharynx | 7 of 11 for (63.6%) | 22 of 24 for (91.7%) |
| Clinical responses | | |
| Cured | 31 (89%) | 29 (81%) |
| Improved | 0 | 3 (8%) |
| Failed | 3 (9%) | 4 (11%) |



Meta-analysis

- การนำผลการศึกษามาจากแหล่งต่างๆ (ส่วนใหญ่เป็น RCT's) มาวิเคราะห์ที่ประมวลผลทางสถิติเพื่อหาข้อสรุปในภาพรวม



Systematic review

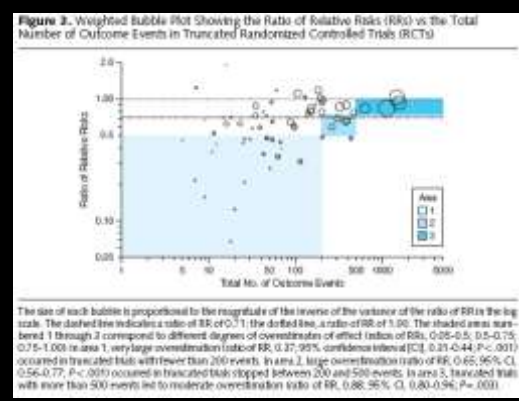
- การนำผลการศึกษามาจากแหล่งต่างๆ มาสังเคราะห์อย่างเป็นระบบโดยมุ่งหวังที่จะลด bias และ random error ซึ่งอาจรวมหรือไม่รวม meta-analysis (การวิเคราะห์ทางสถิติ) ก็ได้

สรุป Key words

- Ethics (consent)
- Randomization
- Blinding
- Type 1 (alpha) error
- Type 2 (beta) error
- Intention-to-treat
- Follow-up
- Contamination
- Co-intervention
- Clinical significance
- NNT
- Generalizability
- Meta-analysis
- Systematic review

Table 4. Characteristics of Randomized Controlled Trials Stopped Early for Benefit and Those Not Stopped Early for Benefit Asking the Same Research Question (continued)

| Characteristics | Stopped Early (n=395) | Not Stopped Early (n=338) |
|---|-----------------------|---------------------------|
| Conditions of interest reported for DRG members | | |
| Yes | 1 (0) | 9 (3) |
| No | 0 | 0 |
| Not randomized | 63 (16) | 177 (52) |
| Blinding of DRG | | |
| Yes | 9 (2) | 36 (11) |
| No | 9 (2) | 55 (16) |
| Not randomized | 46 (12) | 90 (27) |
| Time period of publication | | |
| Yes | 69 (17) | 55 (16) |
| Not randomized | 6 (2) | 2 (1) |
| Place | 9 (2) | 2 (1) |
| US/Europe/Other | 22 (6) | 5 (1) |
| Language | 4 (1) | 9 (3) |
| Other | 89 (23) | 87 (26) |
| Significance | 9 (2) | 0 |
| Not randomized | 30 (8) | 36 (11) |
| No. of adverse events | | |
| 1 | 45 (11) | 57 (17) |
| 2 | 11 (3) | 7 (2) |
| 3 | 6 (2) | 11 (3) |
| >3 | 52 (13) | 79 (23) |
| Not reported | 47 (12) | 170 (50) |
| Calculations of relative risk | | |
| By study | 10 (3) | 4 (1) |
| By No. of included patients | 17 (4) | 10 (3) |
| By No. of events | 2 (1) | 2 (1) |
| By total events | 11 (3) | 11 (3) |
| Not reported | 9 (2) | 9 (3) |



JAMA, March 24, 2010 • Volume 303, No. 12

JAMA, March 24, 2010 • Volume 303, No. 12